Ueber den Erbgang der Schizophrenie und die Häufigkeit der schizophrenen Erbanlage.

(Eine Untersuchung mit den Methoden der mathematischen Wahrscheinlichkeitsrechnung).

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Dr. Ing. Ludwig Casper
approbierter Arzt
aus Porto Alegre.

Tag der mündlichen Prüfung: 22. März 1937.

Buchdruckerei Heinrich Hespelein, Erlangen, Friedrichstraße 36
1937.

1937/81

Dekan: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. med. Friedrich J a m i n.

Referent: Professor Dr. med. Dr. phil. nat. Andreas P r a t j e.

1. Vorbemerkungen.

Unter den vererbbaren Geisteskrankheiten ist die zur Zeit am besten durchforschte die Schizophrenie. Dennoch besteht in der Auffassung über ihren genauen Erbgang noch keine allgemeine Uebereinstimmung. Zwar wird von allen anerkannt, dass ein Faktor rezessiven Charakter den Vererbungsverlauf der Schizophrenie im wesentlichen festlegt. Die Meinungen gehen aber auseinander, sobald die Frage aufgeworfen wird, ob noch ein zweiter Erbfaktor den Erbgang in den weiteren Einzelheiten beeinflußt. Es wird auch jetzt noch die Ansicht vertreten, dass Monomerie im Erbgang der Schizophrenie wahrscheinlicher sei als Polymerie.[1]) Von anderen jedoch wird angenommen, daß ein zweiter Faktor, der wieder rezessiven oder dominanten Charakter sein kann, den Erbgang entscheidend mitbestimmt. Unter der Voraussetzung bifaktorieller Vererbung hat Koller[2]) mehrere Gleichungen zur Beurteilung der Wirkung von Auslesemaßnahmen aufgestellt, ohne aber die Frage des monomeren oder dimeren Erbganges einer Lösung näher zu bringen! sollen in den folgenden Darlegungen unter den beiden Annahmen, daß für die Übertragung der Schizophrenie der rezessiv-dominante oder der birezessive Erbmodus in Betracht kommt, weitere Formeln abgeleitet und an dem empirisch vorliegenden Zahlenmaterial geprüft werden. Es wird sich dabei ergeben, daß die Formeln für den Fall des rezessiv-dominanten Erbganges sich am besten den Erfahrungswerten einordnen.

Nicht alle Individuen, welche von den Eltern die volle Erbanlage zur Schizophrenie erhalten haben, erkranken auch wirklich an Schizophrenie. Diese Beobachtung kann mehrere Ursachen haben. Die Schizophrenie ist eine ausgesprochen altersbedingte Geisteskrankheit. So kann ein Individuum, das die volle schizophrene Erbanlage trägt, sterben, bevor die Schizophrenie zum Ausbruche kommt. Ebenso ist es denkbar, daß infolge besonderer Bedingungen der inneren oder äußeren Umwelt die Manifestation[3]) der Schizophrenie ausbleibt. Endlich können die Äußerungen der Schizophrenie von solch gerin-

F) zu entscheiden. Um die Frage des Erbganges

gem Ausmaß sein, daß die Diagnose unter diesen Umständen nicht gestellt wird. In allen diesen Fällen wird das betreffende Individuum bei der Beobachtung und zahlenmäßigen Verwertung zunächst als geistesgesund registriert. Um daher die Zahl der wirklich an Schizophrenie erkrankten Individuen zu erhalten, muß man die Zahl der Individuen, welche die volle Erbanlage zur Schizophrenie besitzen, mit einem Faktor multiplizieren, der seiner Natur nach kleiner als eins ist. Dieser Faktor wird im folgenden als Durchschlagsfaktor D bezeichnet. Seine Größe bleibt zunächst noch unbestimmt, er wird sich aber bei der Auswertung der Formeln errechnen lassen. Über seine genaue Bedeutung muß später noch einiges bei Gelegenheit der Kritik der Formeln gesagt werden.

---

2. Formeln für den dominant-rezessiven Erbgang.

Die Annahme eines dimeren, rezessiv-dominanten Erbganges besagt, daß ein Individuum, um an Schizophrenie zu erkranken, in seiner Erbmasse den rezessiven Faktor zweimal und den dominanten Faktor einfach oder doppelt besitzen muß. Es seien die beiden Erbfaktoren, welche die Anlage zur Schizophrenie kennzeichnen, durch a und B dargestellt. Dabei ist a der rezessive und B der dominante Faktor. Die entsprechenden erbgesunden Faktoren sind A und b. Definitionsgemäß ist daher das schizophrene Individuum bestimmt durch die Faktorenverknüpfung

aabB oder aaBB — — — — — — — — — — 1

Die Häufigkeit der Faktorenverknüpfung

von	aa	sei	y	
„	aA	„	x	
„	AA	„	1 — x — y	— — (2)
„	BB	„	v	
„	bB	„	u	
„	bb	„	1 — u — v	

Mit diesen Festsetzungen erhält man die folgenden Werte für die Häufigkeit der einzelnen verschiedenartigen Individuen:

aaBB	hat die Häufigkeit	y v	
aabB	„ „ „	y u	
aabb	„ „ „	y (1-u-v)	
aABB	„ „ „	x v	
aAbB	„ „ „	x n	— — — (3)
aAbb	„ „ „	x (1-u-v)	
AABB	„ „ „	(1-x-y) v	
AAbB	„ „ „	(1-x-y) u	
AAbb	„ „ „	(1-x-y) (1-u-v)	

Die Häufigkeit aller Individuen zusammen erhält man durch die Addition aller Ausdrücke auf der rechten Seite von (3). Führt man die Summierung aus, so erhält man die Zahl eins, wie es sein muß.

Für alle weiteren Rechnungen werden die folgenden Voraussetzungen gemacht: gleiche Fruchtbarkeit aller Individuen und Paarung aller Individuen untereinander in regelloser Weise unter den Zeichen des Zufalles.

Die Voraussetzung gleicher Fortpflanzungsfähigkeit für alle Arten von Individuen läßt sich nachprüfen und erweist sich dabei zunächst als nicht zutreffend. Nach den eingehenden Untersuchungen von E. Essen-Möller[4]) ergibt sich, dass die schizophrenen Individuen höchsten halb so viele direkte Nachkommen haben als die erbgesunden Personen. Ebenso wurde gefunden, daß die Heiratshäufigkeit der Geschwister von Schizophrenen um etwa ein Drittel kleiner ist als die der Bevölkerung im Durchschnitt. Wenn keine Möglichkeit bestünde, daß die schizophrene Erbanlage unaufhörlich in genügend großem Umfang sich neu bildete, so müßte zwangsläufig die Zahl der schizophrenen Individuen im Verhältnis zur übrigen Bevölkerung ständig abnehmen. Da die Schizophrenie schon seit vielen Generationen beobachtet worden ist, müßte der Endzustand, bei dem der Anteil der Schizophrenen an der Bevölkerung vernachlässigt werden kann, auch bereits erreicht sein. Dies ist aber nicht der Fall. Man muß daher notgedrungen annehmen, daß sich die schizophrene Erbanlage aus einer gesunden Erbanlage heraus ständig neu entwickelt und daß dies in ausreichendem Maße geschieht. Was demnach an schizophrener Erbanlage wegen verminderter Fortpflanzungsfähigkeit nicht auf die folgende Generation übertragen wird, erscheint in dieser in genügender Menge als Neubildung. Würden

jedoch Neubildung und Ausfall an schizophrener Erbanlage stärker voneinander abweichen, so könnte die Schizophrenie nicht als erbliche Geisteskrankheit erkannt werden. Es heben sich deswegen in der Endbilanz Zugang und Abgang annähernd gegenseitig auf, sodaß alles in der Wirkung und zahlenmäßig darauf herauskommt, als ob die Annahme gleichen Fortpflanzungsvermögens tatsächlich erfüllt sei.

Die andere Annahme, der eine gründliche Durchmischung in der Bevölkerung bei der Paarung der Individuen untereinander zugrunde liegt, ist sehr naheliegend und dürfte annähernd gut erfüllt sein, wenn auch zugegeben werden muß, daß psychisch auffällige Individuen bei der Gattenwahl eben aus der besonderen Denkart und seelischen Verfassung heraus zuweilen psychisch auffällige Partner bevorzugen werden.

Die Geschlechtszellen der unter (3) genannten neun möglichen Arten von Individuen, so wie sie bei der Paarung dieser untereinander in Verbindung treten, übermitteln die vier denkbaren Erbfaktorenkoppelungen Ab, AB, ab und aB.
Die Häufigkeit ist für Ab:

$$(1\text{-}xy\text{-})\,(l\text{-}n\text{-}v) + {}^1/_2x(1\text{-}u\text{-}v) + {}^1/_2(1\text{-}x\text{-}y)u + {}^1/_4(xu{=}k;)$$

für AB:

$${}^1/_2\,(1\text{-}x\text{-}y)u + {}^1/_4xu + (1\text{-}x\text{-}y)v + {}^1/_2xv = 1;$$

für ab:

$${}^1/_2x(1\text{-}u\text{-}v) + {}^1/_4xu + y\,(l\text{-}u\text{-}v) + {}^1/_2yu = m; \qquad (4)$$

für aB:

$${}^1/_4xu + {}^1/_2xv + {}^1/_2yu + yv = n.$$

Zur Erläuterung der obigen Ausdrücke wird darauf hingewiesen, daß die Individuen AAbb, die mit der Häufigkeit (l-x-y) (l-u-v) vertreten sind, nur Geschlechtszellen mit den Erbfaktoren Ab bilden. Deshalb ist der Beitrag zur Häufigkeit der Geschlechtszellen Ab, den diese Individuen liefern, direkt durch ihre Häufigkeitszahl (l-x-y) (l-u-v) dargestellt. Die Individuen aAbb, deren Häufigkeit x (l-u-v) beträgt, liefern Geschlechtszellen mit den Faktoren ab und Ab. Ihr Anteil zur Häufigkeit jeder der beiden einzelnen Geschlechtszellenarten muß daher ${}^1/_2$x (l-u-v) sein. Die Häufigkeit beider Geschlechtszellenarten zusammen ist dann wieder x (l-u-v) wie die der sie er-

zeugenden Individuen. Die Individuen aAbB von der Häufigkeit xu bringen die Geschlechtszellen aa, AB, Ab und AB hervor. Ihr Anteil zur Häufigkeit je einer der vier Arten von Geschlechtszellen muß ganz sinngemäß $^1/_4$xu sein. Entsprechende Betrachtungen gelten für die übrigen Individuenarten.

Durch Vereinfachen und Ausklammern auf der linken Seite von (4) folgen die übersichtlicheren Ausdrücke.

$$\left.\begin{aligned} k &= {}^1/_4\ (2\text{-}u\text{-}2v)\ (2\text{-}x\text{-}2y) \\ l &= {}^1/_4\ (u + 2v)\ (2\text{-}x\text{-}2y) \\ m &= {}^1/_4\ (2\text{-}u\text{-}2v)\ (x + 2y) \\ n &= {}^1/_4\ (u + 2v)\ (x + 2y) \end{aligned}\right\} \quad - - - - - \quad (5)$$

Die Summe von k, l, m und n ist wieder gleich eins , wie es sein muß.

Aus der Kreuzung der Geschlechtszellen in (4) ergeben sich die Häufigkeitszahlen für die einzelnen Individuen der nachfolgenden Generation:

$$\left.\begin{aligned} &\text{Individuum aaBB hat die Häufigkeit} && n^2 \\ &\text{„ aabB „ „ „} && 2mn \\ &\text{„ aabb „ „ „} && m^2 \\ &\text{„ aABB „ „ „} && 2\ ln \\ &\text{„ aAbB „ „ „} && 2\ lm + 2kn \\ &\text{„ aAbb „ „ „} && 2\ km \\ &\text{„ AABB „ „ „} && l^2 \\ &\text{„ AAbB „ „ „} && 2\ k\ l \\ &\text{„ BBbb „ „ „} && k^2 \end{aligned}\right\} \quad - - (6)$$

Die Summe der Häufigkeit aller Individuen ist $(k+l+m+n)^2$, daher wieder gleich eins.

Bei der Ableitung der vorstehenden Ausdrücke muß man berücksichtigen, daß beispielsweise bei der Bildung von Individuen aabb männl. Geschlechtszellen ab von der Häufigkeit m mit weibl. Geschlechtszellen von der gleichen Häufigkeit m sich kombinieren. Die Häufigkeit dieser Verknüpfung ist daher m^2. DieIndividuen aabB dagegen können einmal aus der Vereinigung von männl. Geschlechtszellen ab mit der Häufigkeit m und weibl. Geschlechtszellen aB mit der Häufigkeit n entstehen. Die Häufigkeit dieser Bildungsweise ist mn. Das andere Mal können die Individuen aabB aber auch aus der Paarung von weiblichen Geschlechtszellen ab mit der Häufigkeit m und männlichen

Geschlechtszellen aB von der Häufigkeit n hervorgehen. Die Häufigkeit dieser anderen Entstehungsweise ist ebenfalls mn. Daraus folgt dann 2 m n als gesamte Häufigkeit für die Individuen aabB. Entsprechende Überlegungen gelten für die Häufigkeit der Bildungsweise der übrigen Individuen.

Es soll stationäres Gleichgewicht in der Bevölkerungsbewegung angenommen werden. Dann ist die Häufigkeit gleicher Individuenarten in allen Generationen untereinander gleich groß. Durch Gegenüberstellung der Gleichungsgruppen (3) und (6) erhält man damit die neue Gruppe von Gleichungen

$$\left.\begin{array}{ll} yv & = n^2 \\ yu & = 2\,mn \\ y\,(l\text{-}u\text{-}v) & = m^2 \\ xv & = 2\,ln \\ xu & = 2\,lm + 2\,kn \\ x\,(l\text{-}u\text{-}v) & = 2\,km \\ (l\text{-}x\text{-}y)\,v & = l^2 \\ (l\text{-}x\text{-}y)\,u & = 2\,kl \\ (l\text{-}x\text{-}y)\,(l\text{-}u\text{-}v) & = k^2 \end{array}\right\} \quad \text{— — —} \quad (7)$$

Addition der drei ersten Gleichungen aus der Gruppe (7) ergibt

$$y = m^2 + 2mn + n^2 = (m + n)^2$$

Ebenso folgt aus der Summierung der 1., 4. und 7. die Gleichung:

$$v = n^2 + 2\,ln + l^2 = (l + n)^2$$

Beide Ergebnisse lassen sich unter Benutzung der Ausdrücke für l, m und n aus der Gruppe (5) umformen zu

$$\left.\begin{array}{l} (x + 2y)^2 = 4\,y \\ (u + 2v)^2 = 4\,v \end{array}\right\} \quad \text{— — — — — —} \quad (8)$$

Die Auflösueg der beiden Gleichungen nach x und u liefert

$$\left.\begin{array}{l} x = 2\,(\sqrt{y} - y) \\ u = 2\,(\sqrt{v} - v) \end{array}\right\} \quad \text{— — — — — —} \quad (9)$$

Daraus können die Größen x und u berechnet werden, sobald die Grössen x und v bekannt sind. Es gelingt nicht, aus der Gleichungsgruppe (7) durch andere Kombination der Gleichungen untereinander weitere neue Gleichungen außer den Gleichungen (8) zu erhalten.

Gemäß der Definitionsgleichung (1) sind die beiden ersten Individuenarten in der Gleichungsgruppe (3) diejenigen, welche die volle Erbanlage zur Schizophrenie besitzen. Es ist leicht, ihren Anteil an der Bevölkerung zu errechnen. Man hat nur notwendig, ihre Häufigkeitszahlen aus der Gleichungsgruppe (3) zu addieren. Multipliziert man diese Summe noch mit der Durchschlagszahl D, so erhält man den relativen Anteil r der manifest chizophrenen Individuen an der Bevölkerung. Die angedeutete einfache Operation ergibt

$$r = Dy\,(u + v) \quad \text{— — — — — — — — —} \quad (10)$$

Durch Umformung der rechten Seite mit Hilfe der zweiten Gleichung aus (9) folgt

$$r = Dr\,\sqrt{v}\,(2 - \sqrt{v}) \quad \text{— — — — — — —} \quad (11)$$

Der relative Anteil r der Schizophrenen an der Bevölkerung kann durch Zählung unter Befolgung von vorgeschriebenen statistischen Methoden ermittelt werden. Die Gleichung (11) enthält aber drei unbekannte Größen, D, y und v, die durch sie allein nicht bestimmt werden können. Es ist deshalb notwendig, noch nach weiteren Bestimmungsgleichungen zu suchen. Man erhält zwei solche, wenn man die Verhältniszahl der manifest schizophrenen Kinder errechnet einmal aus solchen Ehen, in denen ein Partner schizophren ist und dann aus solchen Ehen, in denen beide Partner schizophren sind. Schließlich kann man noch eine Kontrollgleichung aufstellen, welche die Verhältniszahl der schizophrenen Kinder wiedergibt aus Ehen, in denen beide Partner unauffällig sind und mindestens ein schizophrenes Kind vorhanden ist.

Zunächst soll der erste Fall rechnerisch durchgeführt werden, der Ehen mit einem schizophrenen Partner betrifft. Die Individuen mit schizophrener Erbanlage, die als Ehepartner in Frage kommen, haben die Häufigkeit yu + yv. Von diesen stammt aus der Gleichungsgruppe (4) derjenige Häufigkeitsanteil an den Geschlechtszellen, welcher den Ausdrücken yu und yv mit positivem Vorzeichen entspricht.

Von den Individuen mit schizophrener Erbanlage und manifester Schizophrenie stammen demnach die Geschlechtszellen

$$\left.\begin{array}{ll} \text{ab mit der Häufigkeit} & {}^1/_2 Dyu \\ \text{aB} \;\;\text{„}\;\;\text{„}\;\;\text{„} & {}^1/_2 Dyu + yv \end{array}\right\} \quad \text{— —} \quad (12)$$

Von Individuen, die nicht manifest schizophren sind, stammen die Geschlechtszellen

$$\left.\begin{array}{lll} \text{Ab mit der Häufigkeit} & k \\ \text{AB} \quad „ \quad „ \quad „ & l \\ \text{ab} \quad „ \quad „ \quad „ & m - {}^1/_2 Dyu \\ \text{aB} \quad „ \quad „ \quad „ & n - {}^1/_2 Dyn\text{-}yn \end{array}\right\} \quad - - \ (13)$$

Die Gesamtzahl der Nachkommen aus allen möglichen Ehen, in denen ein Partner schizophren ist, erhält man, wenn man jeden der Ausdrücke aus (12) mit jedem der Ausdrücke aus (13) durch Multiplikation verknüpft. Diese Zahl ist daher proportional.

$$D({}^1/_2 yu + {}^1/_2 yu + yv)\ (k+l+m- {}^1/_2 Dyu+n- {}^1/_2 Dyu-Dyv) - (14)$$

und einem unbekannten Faktor. Die Zahl der Kinder mit chizophrener Erbanlage erhält man durch Multiplikation des ersten Ausdruckes aus (12) mit dem vierten Ausdruck aus (13), denn diese Verknüpfung ergibt Individuen aabB, sowie durch Multiplikation des zweiten Ausdrucks aus (12) mit dem dritten und vierten Ausdruck aus (13), denn dies gibt Individuen aabB und aaBB. Die Zahl der manifest schizophrenen Kinder bekommt man durch weitere Multiplikationen mit dem Durchschlagsfaktor D; sie ist proportional

$$D\,{}^1/_2 Dxu(n- {}^1/_2 Dyu-Dyv)+D({}^1/_2 Dyu+Dyv)(m- {}^1/_2 Dyu+n- {}^1/_2 Dyu-Dyv) \quad - - \ (15)$$

und demselben unbekannten Faktor wie oben. Division des Ausdruckes (15) durch den Ausdruck (14) ergibt somit, da der unbekannte Faktor sich weghebt, den relativen Anteil s der schizophrenen Kinder aus Ehen, in denen ein Ehepartner selbst schizophren ist. Führt man die Division aus und ersetzt die Grössen m und n durch ihre Ausdrücke in (5), sowie die Größen u und x durch ihren Wert in (9), so liefert diese einfache, wenn auch etwas umständliche Rechenoperation

$$s = D\,\frac{\sqrt{y}(l + \sqrt{v}\text{-}v) - Dy\ (3\sqrt{v} - 2v)}{(2 - \sqrt{v})\ [l\text{-}yD(2\sqrt{v}\text{-}v)]} \quad - - - \quad (16)$$

Als Nächstes sollen die Nachkommen aus solchen Ehen rechnerisch bestimmt werden, in denen beide Partner chizophren sind. Die Zahl der Kinder überhaupt erhält man durch Kombination jedes der Ausdrücke (12) mit sich und untereinander. Diese Zahl ist

daher proportional einem unbekannten Faktor und

$$(^1/_2 Dyu)^2 + (^1/_2 Dyu + Dyv)^2 + 2^1/_2 Dyu\,(^1/_2 Dyu + Dyv) = D^2\,(yu + yv)^2 \quad \text{---------- (17)}$$

Dass im letzten Term auf der linken Seite der Faktor 2 stehen muß, ergibt sich aus der gleichen Überlegung, wie sie bei der Aufstellung der Gleichungsgruppe (6) ausgeführt wurde. Die beiden letzten Ausdrücke in (17) entsprechen den Nachkommen, welche die volle schizophrene Erbanlage besitzen, denn ihnen entspricht die Faktorenverknüpfung aabB und aaBB. Den relativen Anteil der schizophrenen Kinder erhält man somit aus der Division der beiden letzten Ausdrücke auf der linken Seite von (17) dnrch den ganzen Ausdruck selbst, wobei nachträglich noch mit dem Durchschlagsfaktor D multipliziert werden muß. Führt man diese Operation aus und ersetzt nachträglich u durch seinen Wert in (9), so kommt für den relativen Anteil t der schizophrenen Kinder aus Ehen, wo beide Partner selbst schizophren sind,

$$t = D\,\frac{3 - 2\sqrt{v}}{4 - 4\sqrt{v} + v} \quad \text{---------- (17)}$$

Zum Schluß soll die Verhältniszahl der schizophrenen Kinder aus solchen Ehen bestimmt werden, in denen beide Partner gesund sind, aber mindestens ein Kind selbst schizophren ist. Familien, in welchen ein oder beide Ehepartner wohl die schizophrene Erbanlage besitzen, jedoch nicht manifest erkrankt sind, sollen bei der folgenden Berechnung außer Betracht gezogen werden. Die Zahl dieser nicht manifest schizophrenen Partner gegenüber den mischerbigen Partnern ist so klein, schätzungsweise 1/100, daß man sie vernachlässigen kann, um einfachere Ausdrücke in den Formeln zu erhalten und schließlich, weil die empirischen Zahlen nicht diese Genauigkeit aufweisen.

Aus der Zusammenstellung der Individuenarten in der Gruppe (3) fallen zunächst die Individuen aaBB und aabB weg, weil diese die volle schizophrene Erbanlage in sich tragen und weil die nicht manifest schizophrenen darunter ihrer Zahl nach wegen der vorausgegangenen Bemerkung übergangen werden können. Ebenso bleiben alle Individuen außer Betracht, die den Erbfaktor A doppelt besitzen. So bleiben die

Individuen aabb mit der Häufigkeit y (l-u-v)
„ aABB „ „ „ xv
„ aAbB „ „ „ xu
„ aAbb „ „ „ x (l-u-v) } — (18)

Die Individuen aabb können nur durch Paarung mit Individuen aABB und aAbB Kinder mit schizophrener Erbanlage erzeugen. Die Zahl der Paarungen von den Individuen aabb und aABB untereinander hat die Häufigkeit

$$2\,y\,(1-u-v)\,xv \quad — — — \quad (19)$$

und liefert mit untereinander gleicher Häufigkeit neue Individuen aAbB und aabB. Die Hälfte der Paarungen in (19) gibt vollbelastete Kinder, nämlich mit der Häufigkeit

$$y\,(1-u-v)\,xv \quad — — — — \quad (19a)$$

Die Paarungen der Individuen aabb und aAbB geschehen mit der Häufigkeit

$$2\,y\,(1-u-v)\,xu \quad — — — \quad (20)$$

und liefern Individuen

aabb
aBbb
aaBb
aABb

mit untereinander gleicher Häufigkeit. Davon haben nur die Kinder aaBb die volle schizophrene Erbanlage. Ein Viertel der Paarungen in (20) gibt demnach vollbelastete Kinder mit der Häufigkeit

$$^1/_2 y\,(1-u-v)\,xu \quad — — — \quad (20a)$$

Man schließt weiter in der gleichen Weise Die Paarung der Individuen aABB untereinander geschieht mit der Häufigkeit

$$x^2\,y^2 \quad — — — \quad (21)$$

Ein Viertel der Paarungen mit der Häufigkeit

$$^1/_4\,x^2\,v^2 \quad — — \quad (21a)$$

ergibt vollbelastete Kinder.
Unter den Paarungen der Individien aABB mit den Individuen aAbB, was mit der Häufigkeit

$$2\,x^2\,uv — — — \quad (22)$$

geschieht, sind Paarungen von der Häufigkeit

$$^1/_2\ x^2\ uv, \quad — \quad — \quad (22a)$$

aus denen vollbelastete Individuen hervorgehen. Unter den Paarungen, welche zwischen den Individuen aABB und den Individuen aAbb stattfinden mit der Häufigkeit

$$2\,x^2\ v\ (1\text{-}u\text{-}v) \quad — \quad — \quad — \quad — \quad (23)$$

sind Paarungen von der Häufigkeit

$$^1/_2\ x^2\ v\ (1\text{-}u\text{-}v) \quad — \quad — \quad — \quad (23a)$$

welche vollbelastete Kinder geben.
Die Paarungen der Individuen aAbB untereinander hat mit der Häufigkeit

$$x^2\ u^2 \quad — \quad — \quad — \quad (24)$$

statt. Es ergeben sich daraus die Individuen

ab . ab	ab . aB	ab . Ab	ab . AB
aB . ab	aB . aB	aB . Ab	aB . AB
Ab . ab	AB . aB	AB . Ab	AB . AB
AB . ab	AB . aB	AB . Ab	AB . AB

Unter diesen 16 Individuen sind zwei vollbelastet. Die Zahl der Paarungen, welche zu vollbelasteten Nachkommen führt, hat demnach die Häufigkeit

$$^1/_8\ x^2\ u \quad — \quad — \quad (24a)$$

Unter den Paarungen, welche zwischen den Individuen aAbB und den Individuen aAbb mit der Haufigkeit

$$2\,x^2\ u\ (1\text{-}u\text{-}v) \quad — \quad (25)$$

stattfinden, sind Paarungen von der Häufigkeit

$$^1/_4\ x^2\ u\ (1\text{-}u\text{-}v) \quad - \quad (25a)$$

welche vollbelastete Kinder geben.
Weitere Paarungen, die vollbelastete Kinder hinterlassen, sind nicht möglich.

Die Summe von (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25) gibt die Häufigkeit der Paarungen von Individuen, die vollbelastete Kinder erzeugen können. Die Summe von (19a), (20a), (21a), (22a) (23a), (24a), (25a) gibt die Häufigkeit der Paarungen selbst, aus

welchen die vollbelasteten Kinder hervorgehen. Die Division beider Summen untereinander, multipliziert mit dem Durchschlagsfaktor D, liefert die gesuchte Verhältniszahl der schizophrenen Kinder in Ehen, von denen beide Partner geistesgesund sind und wo mindestens ein schizophrenes Kind vorhanden ist. Führt man die angedeutete Rechenoperation aus, so erhält man

$$z = \frac{D}{8} \; \frac{xu\,(2-u-2v) + 2xv\,(2-v) + 4y\,(1-u-v)\,(u+2v)}{xu\,(2-u-2v) + xv\,(2-v) + 2y\,(1-u-v)\,(u+2v)} \quad - \quad (26)$$

3. Birezessiver Erbgang.

Die Annahme eines birezessiven Erbganges besagt, daß ein Individuum, um an Schizoprenie zu erkranken, in seiner Erbmasse jeden der beiden rezessiven Faktoren zweimal besitzen muß und daß ein dominanter, krankmachender Faktor nicht vorhanden ist. Es seien die rezessiven Faktoren mit a_1 und b_1 bezeichnet. Die entsprechenden dominanten gesunden Faktoren sind dann A_1 und B_1. Die Häufigkeit für das Auftreten der Faktorenverknüpfung $a_1\,a_1$, $a_1\,A_1$ und $A_1\,A_1$ bleibe so, wie es in der Definitionsgleichung (2) festgesetzt worden ist. Demgegenüber möge jetzt die Häufigkeit der Faktorenverknüpfung $b_1\,b_1$ mit v_1 und die der Kombination $B_1\,B_1$ mit $1-u_1-v_1$ bezeichnet werden. Unter diesen Umständen behalten die Gleichungen (2) bis (9) ihre Gültigkeit, sofern man nur dort B durch b_1 und b durch B_1 ersetzt. Schließlich sollen noch zur besseren Unterscheidung der Ergebnisse dieses Abschnittes gegenüber denjenigen des vorhergehenden Abschnittes sämtliche Größen den Index 1 erhalten.

Das mit voller schizophrener Erbanlage belastete Individuum ist gekennzeichnet durch die Faktorenverknüpfung

$$a_1\,a_1\,b_1\,b_1 \quad - \quad (27)$$

Gemäß dieser Definitionsgleichung hat nur die erste Individuenart der Gruppe (3) die volle Anlage zu Schizophrenie. Entsprechend der Ableitung der Gleichung (11) erhält man jetzt noch rascher den

relativen Anteil r der manifest schizophrenen Individuen in der Bevölkerung

$$r = D_1\ y_1\ v_1 \quad - - - - \quad (28)$$

In den Gleichungen (4) stammt derjenige Anteil unter den Geschlechtszellen von Individuen mit voller schizophrener Erbanlage ab, welcher den Faktor $y_1\ v_1$ mit positivem Vorzeichen führt. Von Individuen, bei denen die Schizophrenie zum Ausbruch gekommen war und die als schizophren gezählt worden sind, rühren daher die Geschlechtszellen.

$$a_1\ b_1 \text{ mit der Häufigkeit } D_1\ y_1\ v_1 - - \quad (29)$$

her. Von allen anderen Individuen stammen die Geschlechtszellen

$$\left.\begin{array}{l} A_1\ B_1 \text{ mit der Häufigkeit } k_1 \\ A_1\ b_1 \text{ „ „ „ } l_1 \\ a_1\ B_1 \text{ „ „ „ } m_1 \\ a_1\ b_1 \text{ „ „ „ } n_1 - D_1\ y_1\ v_1 \end{array}\right\} - - - \quad (30)$$

Die Gesamtzahl der möglichen Paarungen zwischen einem schizophrenen Individuum und einem nicht schizophrenen Individuum hat eine Häufigkeit, die aus dem Produkt des Ausdruckes in (29) mit jedem Einzelausdruck in (30) gegeben ist. Diese Häufigkeit wird

$$D_1y_1v_1\ (k_1+l_1+m_1+n_1 - D_1y_1v_1) = D_1y_1v_1\ (l_1 - D_1y_1v_1) \quad - \quad (31)$$

Die Paarungen, welche zu einem vollbelasteten Individuum führen, nämlich $a_1b_1\ .\ a_1b_1$, finden mit einer Häufigkeit statt, die gegeben ist aus dem Produkt des Ausdruckes (29) mit dem letzten Ausdruck in (30), nämlich

$$D_1y_1v_1\ (n_1 - D_1y_1v_1) \quad - - - - - - \quad (32)$$

Aus dem Quotient von (32) durch (31), multipliziert mit dem Durchschlagsfaktor D_1, folgt der relative Anteil der schizophrenen Kinder in Ehen, in denen ein Partner selbst schizophren ist. Es wird

$$s = D_1 \frac{n_1 - D_1\ y_1\ v_1}{1 - D_1\ y_1\ v_1} \quad - - - - - \quad (33)$$

Zur Vereinfachung des Ausdruckes wird die Größe n_1, durch Ihren Wert aus Gleichung (5), sowie u_1 und x_1 durch die Ausdrücke in den Gleichungen (8) ersetzt. Die einfache Rechenoperation liefert schließlich

$$s = D_1 \frac{\sqrt{y_1 v_1} - D_1 y_1 v_1}{1 - D_1 y_1 v_1} \quad - - - - - (34)$$

In den Ehen, wo beide Partner schizophren sind, erhalten sämtliche Kinder die volle Erbanlage zur Schizophrenie mit. Unter Berücksichtigung der Durchschlagszahl findet man damit den Anteil der manifest schizophrenen Nachkommen zu

$$t = D_1 \quad - - - - - - - - - - (35)$$

Zum Schluß soll wieder die Verhältniszahl der schizophrenen Kinder aus solchen Ehen bestimmt werden, in denen beide Partner gesund sind, aber mindestens ein Kind selbst schizophren ist. Ehepartner, die wohl volle schizophrene Erbanlage besitzen, aber nicht erkrankt sind, sollen wieder nicht gezählt werden. Aus der Zusammenstellung der Individuenarten in der Grnppe (3) fallen zunächst die Individuen $a_1 a_1 b_1 b_1$ weg weil diese die schizophrene Erbanlage besitzen. Ebenso kommen die Individuen in Wegfall, welche die Erbfaktoren A_1 oder B_1 doppelt haben. So bleiben die

$$\left.\begin{array}{lll} \text{Individuen } a_1 a_1 B_1 b_1 & \text{mit der Häufigkeit} & y_1 u_1 \\ \text{„} \quad a_1 A_1 b_1 b_1 & \text{„ „} & x_1 v_1 \\ \text{„} \quad a_1 A_1 B_1 b_1 & \text{„ „} & x_1 u_1 \end{array}\right\} \quad - (36)$$

Die Häufigkeit der Paarungen von Individuen $a_1 a_1 b_1 B_1$ untereinander ist

$$y^2_1 u^2_1 \quad - - - - (37)$$

Es gehen daraus hervor die Individuen

$$\begin{array}{ll} a_1 B_1 a_1 B_1 & a_1 B_1 a_1 b_1 \\ a_1 b_1 a_1 B_1 & a_1 b_1 a_1 b_1 \end{array}$$

Ein Viertel dieser Paarungen mit der Häufigkeit

$$^1/_4 \; y^2_1 \; u^2_1 \quad - - \quad (37a)$$

liefern vollbelastete Individuen.

Paarungen zwischen den Individuen $a_1 a_1 b_1 B_1$ und $a_1 A_1 b_1 b_1$ haben die Häufigkeit

$$2 \; x_1 y_1 u_1 v \quad - - \quad (38)$$

Es resultieren Nachkommen

$$\begin{array}{ll} a_1 B_1 a_1 b_1 & a_1 B_1 A_1 b_1 \\ a_1 b_1 a_1 b_1 & a_1 b_1 B_1 b_1 \end{array}$$

Davon ist ein Viertel belastet. Die entsprechenden Paarungen haben die Häufigkeit

$$^1/_2 x_1 y_1 u_1 v_1 \quad — \quad — \quad (38a)$$

Die übrigen Kombinationen seien nur noch kurz angeführt. Paarungen zwischen Individuen $a_1 a_1 b_1 B_1$ und $a_1 A_1 b_1 B_1$ haben die Häufigkeit

$$2\ x_1 y_1 u^2_1 \quad — \quad — \quad (39)$$

Davon die Häufigkeit der Paarungen, die zu voll belastete Kinder führen,

$$^1/_4\ x_1 y_1 u^2_1 \quad — \quad — (39a)$$

Paarungen der Individuen $a_1 A_1 b_1 b_1$ untereinander haben die Häufigkeit

$$x^2_1\ v^2_1 \quad — \quad — \quad — \quad (40)$$

Darunter sind die Paarungen, welche zu voll belastete Kinder führen. mit der Häufigkeit

$$^1/_4\ x^2_1 v^2_1 \quad — \quad — \quad (40a)$$

Paarungen der Individuen $a_1 A_1 b_1 b_1$ mit den Individuen $a_1 A_1 b_1 B_1$ haben die Häufigkeit

$$2\ x^2_1\ u_1 v_1 \quad — \quad — \quad (41)$$

Darunter sind die Paarungen, welche zu vollbelasteten Kindern führen, mit der Häufigkeit

$$^1/_4\ x^2_1\ u_1 v_1 \quad — \quad — (41a)$$

Paarungen der Individnen $a_1 A_1 b_1 B_1$ untereinander haben die Häufigkeit

$$x^2_1 u^2_1 — \quad — \quad — \quad — \quad (42)$$

Dabei kombinieren sich männliche und weibliche Geschlechtszellen

männl. G.	weibl. G.
$a_1 b_1$	$a_1 b_1$
$a_1 B_1$	$a_1 B_1$
$A_1 b_1$	$A_1 b_1$
$A_1 B_1$	$A_1 B_1$

Es sind 16 Kombinationen möglich. Nur eine nämlich $a_1 b_1 \cdot a_1 b_1$, liefert vollbelastete Individuen.

Die Häufigkeit dieser Paarungen ist

$$^1/_{16}\ x^2_1 u^2_1 \quad — \quad — \quad (42a)$$

Wie im vorigen Abschnitt erhält man jetzt die Verhältniszahl z zu

$$z = D_1 \frac{^1/_{16} x^2_1 u^2_1 + ^1/_4 x^2_1 u_1 v_1 + ^1/_4 x^2_1 v^2_1 + ^1/_4 x_1 y_1 u^2_1 + ^1/_2 x_1 y_1 u_1 v_1 + ^1/_2 y^2_1 u^2_1}{x^2_1 u^2_1 + 2x^2_1 u_1 v_1 + x^2_1 v^2_1 + 2x_1 y_1 u^2_1 + 2x_1 y_1 u_1 v_1 + y^2_1 u^2_1}$$

Hierin sind x_1 und u_1 durch ihre Ausdrücke in den Gleichungen (9) zu ersetzen. Tut man dies, so kommt schließlich

$$z = \frac{D_1}{4} \cdot \left(\frac{1 - \sqrt{y_1 v_1}}{2 - \sqrt{y_1} - \sqrt{v_1}}\right)^2 \quad \text{(43)}$$

---

4. Allgemeine Besprechung der Formeln.

Die zur Anstellung der obigen Rechnungen eingeführte Durchschlagszahl D hat den Charakter eines Korrektionsfaktors. Der Zusammenhang mit den Größen, die man sonst als Manifestationswahrscheinlichkeit, Penetranzfaktor oder ebenfalls Durchschlagszahl bezeichnet, ist nicht ohne weiteres aufzufinden. Aus diesem Grund ist es zweckmäßig, den Faktor D aus den Formeln zu eliminieren.

Zu den Formeln für den rezessiv-domonanten Erbgang wird D aus der Formel (17) errechnet und in die Gleichungen (11), (16) u. (26) eingeführt. In der Gleichung (16) wird auf diese Weise nur das D vor dem Bruchstrich ersetzt. Das D im Zähler und Nenner des Bruches ersetzt man am zweckmäßigsten unter Verwendung der ursprünglichen Formel (11). Dabei gelingt es, durch leichte Umformung, den Ausdruck wesentlich zu vereinfachen. Führt man die angedeuteten Operationen aus, so folgt

$$\frac{r}{t} = y\sqrt{v}\,\frac{(2-\sqrt{v})^3}{3-2\sqrt{v}} \quad \text{(44)}$$

$$\frac{s}{t}(1-r) + r = \sqrt{y}\,\frac{(1+\sqrt{v}-v)\,(2-\sqrt{v})}{3-2\sqrt{v}} \quad \text{(45)}$$

$$\frac{z}{t} = {}^1/_4 \frac{(2-\sqrt{v})^2}{3-2\sqrt{v}} \cdot \frac{xu(1-\sqrt{v})+xv(2-v)+4x(1-u-v)\sqrt{v}}{2xu(1-\sqrt{v})+xv(2-v)+4y(1-u-v)\sqrt{v}} \quad \text{(46)}$$

Hierbei ist in der Gleichung (26) noch $u+2v$ durch seinen Wert in Gleichung (8) ersetzt.

Die Gleichungen (44) und (45) gestatten es, die Grössen y und v zu berechnen. Aus den Gleichungen (9) ermittelt man x und u. Die Gleichung (46) dient als Kontrolle. Sie muß nachträglich, wenn man die gefundenen Werte von x, y und v einsetzt, identisch erfüllt

werden, falls die Annahme des rezessiv dominanten Erbagnes richtig war.

Für den Fall des birezessiven Erbganges ist die Umstellung der Formeln leichter, da t direkt gleich D ist. Es wird das Ergebnis

$$\frac{r}{t} = y_1 v_1 \quad \text{(47)}$$

$$\frac{s}{t}(1-r) + r = \sqrt{y_1 v_1} \quad \text{(48)}$$

$$\frac{z}{t} = {}^1/_4 \left(\frac{1 - \sqrt{\frac{r}{t}}}{2 - \sqrt{y_1} - \sqrt{v^1}} \right)^2 \quad \text{(49)}$$

Hier gestatten es die Gleichungen (47) und (49), die Grössen y und v zu berechnen. Aus den Gleichungen (9) ermittelt man wieder x und u. Der aus (47) erhaltene Wert für $y_1 v_1$ muß die Gleichung 48 befriedigen, wenn die Annahme des birezessiven Erbganges richtig war.

Wegen der Kleinheit des Wertes von r bei der Schizophrenie gegenüber 1 und dem Quotienten $\frac{s}{t}$ vereinfacht sich der Ausdruck auf der linken Seite von (45) und (48) mit genügender Genauigkeit zu $\frac{s}{t}$. Überblick man noch die anderen vier Gleichungen, so zeigt sich, daß auch dort als empirische Konstanten nur die Größen $\frac{r}{t}$ und $\frac{z}{t}$ vorkommen. Die Wahrscheinlichkeitsgrößen v und y, sowie die von ihnen abhängigen Größen u und x hängen daher nur von den Quotienten der empirischen Zahlen ab. Ein Fehler, der bei Aufstellung dieser Zahlen in gleichmässiger Weise gemacht worden ist, wird sich voraussichtlich nur in geringem Grade in den Formeln auswirken können.

---

5. Prüfung der Formeln an Hand der empirischen Konstanten.

Zum besseren Verständnis sei zunächst noch einmal die Bedeutung der Grössen r, s, t und z in Erinnerung gebracht. Es stellt

r die Häufigkeit der schizophrenen Individuen in der Gesamtbevölkerung dar. Die Größe s bezeichnet den Anteil der schizophrenen Kinder aus Ehen, in welchen ein Partner manifest schizophren und der andere Partner gesund ist, Der Anteil der schizophrenen Geschwister aus Ehen, in welchen beide Gatten manifest schizophren sind, wurde mit t bezeichnet. Schließlich war mit z die relative Zahl der schizophrenen Kinder aus denjenigen Ehen festgesetzt, in welchen mindestens ein Kind schizophren und beide Eltern geistesgesund waren.

Die Werte der empirischen Konstanten [5]) betragen:

$$r = 0{,}0085$$
$$s = 0{,}091$$
$$t = 0{,}53$$

Zu den vorstehenden Zahlen muß, um ein naheliegendes Mißverständnis zu vermeiden, eine besondere Bemerkung gemacht werden. Der Anteil der Schizophrenen unter der Bevölkerung des Deutschen Reiches beträgt nach Rüdin[5]) zur Zeit rund 280 000. Das sind etwa 0,43%, mithin ist r = 0,0043, also nur die Hälfte der obengenannten Zahl. Dieser Widerspruch zwischen den beiden Zahlen ist nur ein scheinbarer und beruht darauf, daß die Schizophrenie zu ihrem Ausbruch an ein Gefährdungsalter gebunden ist, das praktisch in den Zeitraum zwischen dem 16. und 40. Lebensjahr verlegt werden kann. Bei der einfachen statistischen Bevölkerungsaufnahme erscheinen die Schizophrenen, welche im Kindes- und Jugendalter stehen, überwiegend als gesund und werden als solche gezählt, weil die Krankheit erst bei einem kleinen Teil zum Ausbruch gekommen ist. Demgegenüber geben die obigen Zahlen die Erkrankungshäufigkeit für den Fall an, daß jedes Individuum den Gefährdungszeitraum nicht nur erreicht, sondern auch überschritten hat. Auf diese Weise ergeben sich für die Größen r, s, t und z jeweils fast doppelt so große Werte als für den Fall, daß man das Lebensalter und Gefährdungsalter nicht berücksichtigt. Für die Anwendung der empirischen Werte zur Prüfung der abgeleiteten Formeln ist es gleichgültig, ob die ursprünglichen oder fast doppelt so großen, umgerechneten Werte genommen werden, da in den Formeln, wie bei der allgemeinen Besprechung im vorhergehenden Abschnitt gezeigt wurde, nur die Quotienten der empirischen Größen auftreten und sich der Korrektionsfaktor somit weghebt.

In neuerer Zeit ist von Kallmann für s der weit größere Wert [1]) von 0,164 angegeben worden. Dazu muß folgendes gesagt werden. Bei der Ableitung der Formeln (45) und (48) war angenommen worden, daß der schizophrene Ehepartner sich ganz regellos und ganz zufällig mit einem beliebigen unauffälligem Partner kreuzte. Die älteren Werte von s sind so gewonnen worden[1]), daß nur solche schizophrene Ehepartner zur Auszählung kamen, die zur Zeit ihrer Erkrankung schon verheiratet waren. Diese Menschen waren, als sie die Ehe schlossen, meist wohl noch unauffällig, sodaß sie mit großer Wahrscheinlichkeit auch einen unauffälligen Ehepartner bekamen. Damit ist aber die genannte Voraussetzung erfüllt, unter der die Formeln (45) und (48) abgeleitet wurden. Die Kallmann'schen Schizophrenen hatten dagegen zum großen Teil erst nach der Erkrankung geheiratet. Sie waren also zur Zeit der Eheschließung psychisch nicht mehr unauffällig und bekamen dadurch mehr auffällige, mischerbige Ehengatten. Es ist offenbar, daß in solchen Ehen die Paarung des schizophrenen Ehegatten mit seinem Partner nicht regellos und zufällig geschehen sein kann, und daß mehr schizophrene Kinder hervorgehen mußten als bei der ganz zufälligen Wahl des Ehepartners. Aus diesem Grund kann die Kallmann'sche Zahl für die Prüfung der Formeln (45) und (48) nicht verwendet werden, weil die Voraussetzung, unter der diese Formeln abgeleitet wurden, bei der statistischen Auswahl des Materials nicht eingehalten worden ist. Deshalb muß auf den älteren Wert für s zurückgegriffen werden. Nur zum Vergleich ist die Rechnung auch für den Kallmann'schen Wert durchgeführt. Die Zahlenergebnisse sind in Klammern angeführt. Eine einfache Umrechnung mit den genannten Zahlen ergibt

$$\frac{r}{t} = 0{,}016$$

$$\frac{s}{t} = 0{,}172 \qquad (0{,}31)$$

$$\frac{s}{t}(1-r)+r = 0{,}179 \qquad (0{,}31)$$

Zunächst mögen die Formeln für den rezessiv-dominanten Erbgang geprüft werden. Die Lösungen für y und v findet man am raschesten durch Probieren. Die Werte von x und u bestimmt man aus den Gleichungen (9). Es wurden gefunden

$$v = 0{,}014\ (0{,}0009);\ u = 0{,}208\ (0{,}06),$$
$$y = 0{,}056\ (0{,}205);\ x = 0{,}362\ (0{,}496)$$

Setzt man diese Zahlen in die rechte Seite der Formeln (44) und (45) ein, so bekommt man

$$\frac{r}{t} = 0{,}016\ (0{,}016)$$

$$\frac{s}{t}\ (1\text{-}r) + r = 0{,}178\ (0{,}32)$$

Das sind genau die empirischen Werte. Die angegebenen Werte für v und y sind daher die gesuchten Lösungen.

Zur Kontrolle dafür, ob die Annahme des dominat-rezessiven Erbganges richtig war, hat man die gefundenen Werte in die rechte Seite der Gleichung (46) einzusetzen. Das Ergebnis der einfachen, etwas mühseligen Zahlenrechnung ist

$$\frac{z}{t} = 0{,}208\ (0{,}22)$$

Empirisch[6]) wurde gefunden

Schulz	$z = 0{,}081$	$\frac{z}{t} = 0{,}153$
Kallmann	0,091	0,172
Luxenburger	0,114	0,215
Rüdin	0,054	0,102

Der theoretisch gefundene Wert liegt sehr nahe an den von Kallmann und Luxenburger festgestellten Zahlen. Das ist jedenfalls ein befriedigendes Ergebnis und spricht für die Annahme des dominant-rezessiven Erbganges bei der Schizophrenie.

Allerdings liegt der ältere Rüdin'sche Wert bedeutend tiefer als die neueren Werte und als der theoretische Wert. Es ist aber nicht überflüssig hier ausdrücklich hervorzuheben, daß der Grund, warum die neueren Werte für z höher liegen als der ältere Rüdin'sche Wert, nicht derselbe sein kann, weshalb die neueren Werte für s grösser sind als der ältere Wert für s, wie weiter oben eingehend erörtert wurde. Hier ist die Auslese der Familien, die zur Auszählung kommen, eindeutig und zweifelsfrei dadurch festgelegt, daß beide Ehegatten gesund sind und mindestens ein Kind schizophren sein muß.

Um eine weitere Kontrolle anzustellen, kann man mit Hilfe der Formel (11) den Durchschlagsfaktor D nachrechnen und mit dem Wert vergleichen, der durch Untersuchungen an eineiigen Zwillingen gefunden wurde. Setzt man die oben erhaltenen Werte für v und y in die Formel (11) ein, so ergibt sich nach einer einfachen Zahlenrechnung D zu 0,68 (0,70). Da der benutzte Wert für r so gewählt worden ist, daß er die Erkrankungshäufigkeit für den Fall der

überstandenen Gefährdungsperiode angibt, so hat auch D jetzt die Bedeutung, daß es den Bruchteil der manifest schizophrenen Individuen unter allen vollbelasteten Individuen darstellt, die den Gefährdungszeitraum hinter sich haben. Somit ist nach dieser Ausrechnung D identisch mit dem allgemein gebräuchlichen Begriff der Manifestationswahrscheinlichkeit. Von Luxenburger[6]) wurde durch Untersuchungen an eineiigen Zwillingen für die Manifestationswahrscheinlichkeit ein Wert von 0,7—0,8 gefunden. Dieser experimentell ermittelte Wert und der theoretische Wert liegen genügend nahe beieinander. Durch dieses Ergebnis erfährt die Annahme des dominant-rezessiven Erbganges für die Schizophrenie eine weitere Unterstützung.

Nach dem befriedigenden Ausfalle der beiden Kontrollen wird man mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen dürfen, daß die schizophrene Erbanlage auf dominant-rezessivem Weg übertragen wird.

Es interessiert nach diesem Ergebnis vor allem zu wissen, wie häufig die schizophrene Erbanlage durchschnittlich in der Bevölkerung vertreten ist. Um das zu erfahren, hat man nur die gefundenen Werte von y und x, sowie von v und u je miteinander zu addieren. Darnach ist der rezessive Faktor in etwa 42% (70%)+) aller Individuen der Bevölkerung einfach oder doppelt und der dominante Faktor in 22% (6%) aller Individuen einfach oder doppelt vorhanden. An dieser Stelle soll hervorgehoben werden, daß kein zwingender Grund vorliegt, weshalb man beide Erbfaktoren, den rezessiven wie den dominanten, gleichzeitig als krankhaft ansehen müßte. Man kommt zu einer befriedigenden Auslegung, wenn man nur dem einen Erbfaktor die spezifische Bedeutung für das Krankheitsbild der Schizophrenie beimißt und dem anderen Erbfaktor die Eigenschaft zuschreibt, zum Manifestwerden der Schizophrenie beizutragen. Dieser Erbfaktor hätte dann möglicherweise die gleiche Bedeutung auch beim Durchbrechen anderer, gesunder Eigenschaften körperlicher oder seelischer Art. Eine Entscheidung, welchem der beiden Erbfaktoren nun die spezifische Wirkung zukommt, läßt sich vorerst noch nicht treffen.

Anschließend mögen jetzt die Formeln für den Fall der birezessiven Vererbung der Schizophrenie nachgeprüft werden. Die reine Rechenarbeit wird hier wesentlich geringer, da die Formeln einen einfachen Bau aufweisen. Die Formel (47) ergibt direkt

$$y_1 v_1 = 0{,}016$$

+) Ergebnis aus der Kallmann'schen Zahl.

Mit diesem Wert kann man schon unmittelbar in die Kontrollgleichung (48) eingehen. Man erhält

$$\frac{s}{t}\,(1-r) + r = 0{,}016 = 0{,}126$$

Der empirische Wert für den Ausdruck auf der linken Seite beträgt aber 0,179, wie oben angegeben wurde. Die Abweichung des theoretischen Wertes vom Erfahrungswert ist demnach recht beträchtlich und würde noch größer sein, wenn man den Kallmann'schen Wert 0,31 als den genaueren nähme.

Auch die zweite Kontrolle mit Hilfe des Durchschlagsfaktors ist rasch ausgeführt. Nach Gleichung (35) sind Durchschlagsfaktor D und t identische Grössen. Man bekommt mit dem obigen Wert von t unmittelbar

$$D_1 = 0{,}53.$$

Die Abweichung vom experimentell gefundenen Wert, der 0,7 bis 0,8 beträgt, ist wenig befriedigend.

Nach dem schlechten Ausfall der Prüfung durch die beiden Kontrollgleichungen wird man die Annahme eines birezessiven Erbganges für die Schizophrenie nicht weiter vertreten können. Immerhin interessiert es zu wissen, wie die Verteilung der verschiedenen Erbfaktoren in der Bevölkerung sein müsste, wenn man sich über das Ergebnis der beiden Kontrollen hinwegsetzen könnte. Um die Gleichung (49) auswerten zu können, muß der Wert von z/t bekannt sein. Der Gleichförmigkeit halber möge der oben theoretisch ermittelte Wert genommen werden, da er zwischen den durch Beobachtung gefundenen Zahlen liegt. Die Auflösung der Gleichungen (47) und (49) ergibt

$$y_1 = 0{,}019;$$
$$v_1 = 0{,}822$$

Setzt man die beiden Werte in die vorstehend genannten Gleichungen ein, so erhält man in der Tat

$$\frac{r}{t} = 0{,}016$$

$$\frac{z}{t} = 0{,}209,$$

womit die Gleichungen erfüllt sind. Aus den Gleichungen (9) findet man noch

$$x_1 = 0{,}24$$
$$u_1 = 0{,}17$$

Fasst man die gefundenen Zahlen zusammen, so kann man

sagen, daß der eine rezessive Erbfaktor in 2% der Individuen doppelt und in 24% der Individuen einfach vorhanden sein müßte. Dagegen wäre der andere rezessive Faktor in 99% aller Individuen, davon in 82% aller Individuen doppelt, aufzufinden. Dem erstgenannten Faktor käme die spezifische Bedeutung zu, während der andere Faktor die Auslösung der Schizophrenie mitveranlassen würde. Er wäre nicht als krankhaft anzusehen, schon allein wegen seines verbreiteten Vorkommens.

Die eben abgeleiteten Zahlen haben allerdings nur rein theoretischen Wert, da, wie oben gezeigt wurde, für den Fall des birezessiven Erbganges die Prüfung an der Kontrollgleichung negativ ausfällt und die Rechnung eine Durchschlagszahl ergibt, welche von dem Luxenburger'schen Wert erheblich abweicht.

6. Wirkung von Auslesemaßnahmen.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, unter Einführung von vereinfachenden Annahmen Formeln aufzustellen, welche gestatten, die Wirkung von Ausmerzungsmaßnahmen auf die zahlenmäßige Abnahme der Schizophrenie vorauszuberechnen. Wie im Vorhergehenden auf Grund der Untersuchungen von Essen-Möller ausgeführt worden ist, besteht triftiger Grund zu der Vermutung, daß die schizophrene Erbanlage in jeder Generation ständig neuen Zuwachs durch Umwandlung von bisher gesunder Erbanlage in kranke Erbanlage erhält. Das Ausmaß dieser neu entstehenden schizophrenen Erbanlage ist von wesentlichem Einfluß auf die zahlenmäßige Veränderung des schizophrenen Anteils an der Bevölkerung im Wechsel der Generationen, und solange dieses Ausmaß noch unbekannt ist, wird die zahlenmäßige Veränderung der Schizophrenie von Generation zu Generation nicht erfaßt werden können. Von einer solchen Rechnung soll daher im Folgenden abgesehen werden. Alle Formeln, welche den Erfolg von Sterilisiermaßnahmen voraus berechnen sollen und auf diesen wesentlichen Vorgang nicht eingehen, müssen unrichtige Ergebnisse liefern. Diese Behauptung möge durch eine einfache Überschlagsrechnung rasch erläutert werden.

Um die folgenden Überlegungen möglichst klar zu gestalten, soll für den Augenblick angenommen werden, daß die Schizophrenie monomer und rezessiv übertragen werde. Ebenso sei der Durchschlagsfaktor gleich 1. Der relative Anteil der Schizophrenen an

der Bevölkerung betrage 1%. Man erhält dann 18% mischerbige und 81% reinerbige gesunde Individuen. Diese Zahlen ergeben sich nach den Regeln der binomischen Verteilung und auch aus den Formeln (11) und (9), sofern man dort D sowie v gleich 1 setzt. Unter 100 Individuen besitzt damit 1 Individuum 2 kranke Erbfaktoren und 18 Individuen besitzen je einen kranken Erbfaktor. Das sind im ganzen 20 kranke Erbfaktoren unter 200 Erbfaktoren überhaupt. Das Verhältnis der Zahl der kranken zu den gesunden Erbfaktoren beträgt demnach 1 : 9.

Das Fortpflanzugsvermögen der gesunden, reinerbigen Individuen sei so groß angenommen, daß ihre Zahl von Generation zu Generation gleich bleibe. Es kommt dann auf je einen der Eltern der vorausgegangenen Generation ein fortpflanzungsfähiger Nachkomme der nachfolgenden Generation. Unter diesen Umständen müssen, da die Heiratsziffer der mischerbigen Gesunden um etwa ein Drittel kleiner ist als die der reinerbigen Gesunden, von den 18 mischerbigen beim Übergang zur nächsten Generation sechs Mischerbige ausfallen. Dabei gehen 6 kranke und 6 gesunde Erbfaktoren zu Verlust. Soll das Verhältnis der kranken zu den gesunden Erbfaktoren gewahrt bleiben, nämlich 1 : 9, so dürfen mit den sechs gesunden Erbfaktoren nur 6/9 oder 2/3 kranke Erbfaktoren verschwinden. Es fallen daher 5,33 kranke Erbfaktoren zu viel aus, die ersetzt werden müssen. Hinzu kommt aber noch, daß jenes eine schizophrene Iudividuum nur das halbe Fortpflanzungsvermögen der gesunden Individuen zeigt. Dadurch geht weiter sozusagen $^1/_2$ Individuum oder ein kranker Erbfaktor verloren. Auch dieser Faktor muß ersetzt werden. Soll die Zahl der schizophrenen Geisteskranken im Laufe der Zeit relativ nur wenig abnehmen oder zunehmen, so müssen beim Uebergang zur folgenden Generation von 100 Individuen etwa 6,33 schizophrene Erbfaktoren neu gebildet werden. Ebenso viele kranke Erbanlagen gehen zu derselben Zeit durch natürliche Auslese zu Grunde. Demgegenüber ist die Zahl der kranken Erbfaktoren, welche durch Sterilisierungsmaßnahmen ausgemerzt werden können, gering. Es wird nur das eine schizophrene Individuum erfaßt, das wegen der auf die Hälfte verminderten Fruchtbarkeit nur ein halb so viele Erbfaktoren weitergibt, wie ein gesundes Individuum. Da nach Essen-Möller obendrein im Durchschnitt das schizophrene Individuum als solches erst erkannt wird„ nachdem es bereits $^3/_4$ seiner Nachkommen erzeugt hat, wird von jener an sich

schon um die Hälfte verminderten Zahl der Erbfaktoren auch nur ein Viertel durch die Sterilisierung ausgemerzt. Der Verlust an kranken Erbfaktoren durch natürliche Auslese ist deshalb

4mal 6,33 = 25,3

mal größer als die Ausmerzung von kranken Erbfaktoren, welche durch Sterilisierungsmaßnahmen erzielt werden kann. Alle diese Zahlen beziehen sich auf die Annahme des monomeren Erbganges. Beim dimeren Erbgang ist der Hundertsatz an krankhaften Erbfaktoren, die durch die Sterilisierung entfernt werden, noch viel geringer. Demgegenüber kommt dann die natürliche Ausmerzung umsomehr zur Geltung.

Die oben abgeleitete Verhältniszahl, welche die Wirkung der natürlichen und der künstlichen Auslese vergleicht, ist unerwartet hoch und gibt klar zu erkennen, daß die ständige Neubildung sowie die natürliche Ausmerzung den Faktor darstellen, der im wesentlichen über das Schicksal der Schizophrenie in der Zukunft entscheidet. Man begreift so, daß der Natur Mittel zur Seite stehen, die ihr erlauben, krankhaftes Erbgut in wirksamster Weise nicht nur bei den kranken Individuen selbst, sondern vorwiegend bei den mischerbigen Gesunden auszumerzen. So erweist sich hier die Natur als das große Vorbild für alle Versuche und Maßnahmen, welche die Verhütung des erbkranken Nachwuchses zum Ziele haben. Die bisherigen Sterilisierungsmaßnahmen würden selbst bei energischer Durchführung, die unbedingt anzustreben ist, in der Bekämpfung der Schizophrenie nur langsamen Erfolg haben. Sie müssen deshalb, wie das natürliche Vorbild es zeigt, durch Maßnahmen auch gegen die mischerbigen Gesunden ergänzt werden, wofür im Ehegesundheitsgesetz schon Ansätze vorhanden sind.

6. Zusammenfassung.

Unter Voraussetzung eines dimeren Erbganges für die Schizophrenie, gleichgroßer Fortpflanzungsfähigkeit und vollständiger Durchmischung aller Individuen nach der Regellosigkeit des Zufalles, sowie unter Annahme stationärer Bevölkerungsbewegung werden mit Hilfe von Wahrscheinlichkeitsbetrachtungen Formeln aufgestellt, welche die Häufigkeit der einzelnen Erbfaktoren sowie den Durchschlagsfaktor mit empirisch messbaren Grössen verknüpfen. Man erhält je eine Reihe von Formeln für den dominant-rezessiven und

für den birezessiven Erbgang. Dabei wird je eine Formel mehr abgeleitet, als Erbfaktoren in Betracht kommen. Diese überzähligen Formeln sowie die Vergleichung des errechneten Durchschlagsfaktors mit seinem Erfahrungswert dienen als Kontrolle für die Richtigkeit der einen oder anderen Annahme.

Für die Annahme des dominant-rezessiven Erbganges ergibt die Kontrollgleichung, welche den Quotienten aus der Häufigkeit der schizophrenen Kinder in Ehen von gesunden Mischerbigen zu der Häufigkeit der schizophrenen Kinder in Ehen mit lauter schizophrenen Partnern errechnet, den Wert 0,208 statt des empirischen Wertes 0,215 nach Luxenburger und 0,175 nach Kallmann. Ebenso findet man für den Durchschlagsfaktor den Bertag von 0,68 statt Wertes 0,7—0,8 nach Luxenburger. Die Annäherung der theoretischen Werte an die Erfahrungswerte ist recht befriedigend, sodaß für die Annahme des domi nant-rezessiven Erbganges bei der Schizophrenie eingetreten wird. -

Bei der Annahme des birezessiven Erbganges ergibt die Kontrollgleichung, welche den Quotienten aus der Häufigkeit der schizophrenen Kinder in Ehen mit einem schizophrenen Ehepartner zu der Häufigkeit der schizophrenen Kinder in Ehen mit lauter schizophrenen Partnern errechnet, den Wert 0,126 statt des empirischen Wertes 0,178 nach Rüdin. Desgleichen findet man für den Durchschlagsfaktor den Betrag 0,53, der erheblich von dem obengenannten Luxenburger'schen Wert abweicht. Wegen dieser fehlenden Übereinstimmung der theoretischen Werte mit den Erfahrungswerten wird die Annahme des birezessiven Erbganges für die Schizophrenie fallen gelassen.

Die Rechnung ergibt noch im Falle das dominant-rezessiven Erbganges, daß der rezessive Erbfaktor in 42% aller Individuen der Bevölkerung einfach oder doppelt gefunden wird. Dagegen ist der dominante Faktor in 22% aller Individuen ebenfalls einfach oder doppelt vorhanden. Bisher ist es jedoch noch nicht möglich eine Aussage darüber zu machen, welchem der beiden Erbfaktoren eigentlich die spezifische Wirkung für das Krankheitsbild der Schizophrenie zukommt und welchem der beiden Faktoren nur eine Bedeutung für das Durchbrechen der Erkrankung beigemessen werden muß.

Bei der Besprechung der Untersuchungen von Essen-Möller über die Fruchtbarkeit Schizophrener und ihrer Geschwister wird gezeigt, daß eine genügend genaue Vorausberechnung des Erfolges von Auslesemaßnahmen noch nicht durchgeführt werden kann. Unter Hinweis auf das Vorbild der Natur, welche das schizophrene

Erbgut vornehmlich bei den gesunden Mischerbigen in ausgedehntem Maße ausmerzt, wird dargetan, daß die bisherigen Sterilisierungsmaßnahmen durch weitere Maßnahmen an diesen Mischerbigen ergänzt werden müssen, wozu im Ehegesundheitsgesetz schon Ansätze vorhanden sind.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Pratje ebenso wie Herrn Professor Dr. Meggendorfer für die bereitwillige Förderung meiner Arbeit durch zahlreiche und wertvolle Ratschläge meinen ergebensten Dank aussprechen.

Schrifttum.

1) H Luxenburger: Die wichtigsten Ergebnisse der empirischen Erbprognose. Erbarzt, **3**, 1936, 129.

2) S. Koller : Auslesevorgänge im Kampf gegen die Erbkrankheiten. Z. f. menschl. Vererbg. u. Konst. Lehre **19**, 1935, 253

3) H. Luxenburger: Untersuchung an schizophrenen Zwillingen und deren Geschwister. Z. f. Neurologie u. Psych. **154**, 1936, 351.

Derselbe : Manifestationswahrscheinlichkeit der Schizophrenie im Lichte der Zwillingsforschung. Z. f. Psych. Hygienie **7**, 1934, 174.

Derselbe : Die Rassenhygienische Bedeutung der Lehre von den Manifestationsschwankungen erblicher Krankheiten. Erbarzt **3**, 1936, 33.

B. Schulz : Manifestationswahrscheinlichkeit der Schizophrenie im Lichte der Familienforschung. Z. f. Psych. Hygienie **7**, 1934, 161

4) E Essen-Möller: Untersuchung über die Fruchtbarkeit gewisser Gruppen von Geisteskrankheiten. Acta psych. et neurol., Suppl. VIII, 1935

Derselbe : Die Heiratshäufigkeit der Geschwister von Schizophrenen. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie, **30**, 1936, 367

Derselbe : Über die Fortpflanzung von Geisteskranken. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie, **30**, 1936, 432.

5) A. Gütt, E. Rüdin, F. Ruttke: Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses. Verlag I. F. Lehmann, München, 1. Aufl. 1934, 2. Aufl. 1936.

E. Rüdin : Empirische Erbpropnose. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie **27**, 1933, 271.
Daselbst ausführliche Literaturangaben.

Derselbe : Praktische Ergebnisse der psych. Erblichkeitsforschung. Arch. f. Rassen- u. Gesellschuftsbiologie **24**, 1930, 228.

H. Luxenburger : Ergebnisse der Erbprognose in den wichtigsten psych. Erbkreisen. Z f. psych. Hygiene **6**, 1933, 131.

Derselbe : Spezielle empirische Erbprognose in der Psychiatrie. E. Rüdin, Erblehre u Rassenhygiene im völkischen Staat. Verlag J. F. Lehmann, München, 1934, 143.

H. Hoffmann : Nachkommenschaft bei endogenen Psychosen. Verlag J. Springer, Berlin, 1921, 84—91

E. Gengnagel : Beitrag zum Problem der Erbprognosenbestimmung. Z. f. Neurol. u. Psych. **145**, 1933, 53

E. Baur, E Fischer, F. Lenz: Menschliche Erblehre, 3. Aufl. Verlag J. F. Lehmann, München, 1936 Bd. 1, 532—533.

6) H. Luxenburger: Untersuchungen an schizophrenen Zwillingen. Z. f. Neurol. u. Psych. **154**, 1936, 351.

Lebenslauf.

Ich, Ludwig Casper, geb. am 3. Dezember 1895 zu Porto Alegre in Brasilien als Sohn des Kaufmanns Gustav Casper und seiner Ehefrau Julie, geb. Reicherdt, besuchte die Oberrealschule zu Oberstein-Idar und legte dort im Juni 1915 die Kriegs-Notreifeprüfung ab. Anschließend trat ich als Kriegsfreiwilliger in das Heer, nahm am Feldzuge teil und wurde im November 1918 als Vizewachtmeister entlassen. Nach Kriegsschluß studierte ich an den Technischen Hochschulen in Aachen und München Maschinenkunde und Elektrotechnik. 1922 bestand ich die Diplomhauptprüfung und im Februar 1924 die Dr. Ing. Prüfung. In den folgenden Jahren bis 1928 war ich als Ingenieur in der Elektroindustrie tätig. Darauf studierte ich in Berlin 2 Semester und in Erlangen 7 Semester Medizin. Im Sommersemester 1931 unterzog ich mich der ärztlichen Vorprüfung und im März/April 1934 der ärztlichen Prüfung. Darnach arbeitete ich als Medizinalpraktikant an der Landesanstalt Pirna und am Städtischen Krankenhaus in Hildesheim, sowie als Assistenzarzt an den Kreiskrankenhäusern Neuruppin und Osterode in Ostpreußen.